Lane Medical Library

1936

Objektive Schlafmittelprüfung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
zu Erlangen

vorgelegt von

Hermann Wächter
aus Rudolstadt in Thüringen

Tag der mündlichen Prüfung 13. März 1936.

Erlangen 1936

Druck von Höfer & Limmert in Erlangen.

Dekan: Geheimrat Professor Dr. Jamin.
Referent: Professor Dr. Regelsberger.

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153708_0346

Die ersten Versuche einer systematischen Schlaftiefenbestimmung wurden von Kohlschütter angestellt, der einer Anregung Fechner's folgte. Er bestimmte die Tiefe des Schlafes, entsprechend der alltäglichen Erfahrung, durch die Stärke der Weckreize. Er ließ einen Pendelhammer aus verschiedener Schwingungshöhe gegen eine tönende Unterlage schlagen und benützte damit also die Amplitudengröße als Maß des Weckreizes.

Diese Methode wurde weiter von Kräpelin und seinen Schülern ausgebaut. Haas und Michelson ließen elfenbeinerne Kugeln aus verschiedener Höhe auf ein tönendes Blech fallen und bestimmten nach der Fallhöhe die Größe der Weckreize. Auch dieses Verfahren ist unzweckmäßig, da man es in einer Nacht nur ein bis zwei Mal wiederholen darf, wenn man den natürlichen Ablauf des Schlafes nicht verändern will. Es müssen also die Weckreize ohne Wissen der Versuchsperson in mehreren Nächten wiederholt werden, um so Einzelpunkte zu gewinnen, die man zu einer Kurve zusammensetzen kann. Doch dieses Verfahren ist ebenso unsicher, da sich die Schlafkurve auch bei dem gleichen Individuum nur selten in aufeinander folgenden Nächten ganz gleich bleiben wird und sich umso mehr ändern dürfte, je mehr zum Beispiel bei nervösen Patienten psychische Faktoren ihre Einwirkung geltend machen. Schon die Erlebnisse des vorhergehenden Tages können hier ausschlaggebend sein. Außerdem hat der Patient auch schon eine gewisse erwartungsvolle Einstellung auf die Störung, welche an sich schon rein endogen den Schlafablauf beeinflussen wird.

Diese Methode wird also nur bei robusten, d. h. gesunden Personen brauchbare Werte ergeben, dagegen bei empfindlichen Individuen und damit gerade bei den Patienten versagen, an denen in erster Linie die Schlafprüfung vorgenommen werden soll.

Eine andere Methode nach Nägele beruht auf dem Prinzip des Seismographen. Man beobachtet die Bewegungen, die sich durch die Unruhe des Patienten der Bettstelle mitteilen, und die von hier aus durch ein Hebelsystem auf eine rotierende Trommel aufgezeichnet werden. Das Bett steht zwecks besserer

Übertragung der Ausschläge auf Gummipfropfen. Nach den Überlegungen des Autors werden die Bewegungen des Schlafenden umso weniger ausgeprägt sein, je tiefer der Schlaf ist. Die Kontrolle der Schlaftiefe auf diese Art ist aber auch ganz unsicher, da man aus einem gewissen Bewegungsdrang noch nicht auf einen oberflächlichen Schlaf schließen kann, denn bekanntlich gibt es Schläfer, die sich trotz heftiger Bewegungen eines gesunden Schlafes erfreuen. Die Neigung zu Träumen und die verschiedene Veranlagung des Temperamentes bei jedem einzelnen Individuum dürften hier eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Die jetzige Methode beruht auf einer Beobachtung von H. Straub, wonach im Schlaf die alveolare CO_2 ansteigt. Von Straub und seinen Schülern wurden auch in größeren Intervallen die CO_2 Werte während einer Nacht bestimmt und zu Kurven zusammengestellt. Doch zeigte sich bald ein grundsätzlicher Nachteil darin, daß der Patient zwecks Ausatmung in ein langes Rohr (Methode von Haldane-Pristley) jedesmal geweckt werden mußte. Dadurch wird der normale Ablauf des Schlafes in ähnlicher Weise gestört, wie dies oben bei der Methode von Kräpelin besprochen wurde.

Es bedeutete daher eine merkliche Verbesserung dieser Methode als W. Trendelenburg zeigte, daß mit Hilfe besonderer, von ihm angegebener Ventile, ohne Störung des Patienten und ohne Veränderung des Schlafzustandes selbst, eine dauernde Absaugung der erforderlichen Luftproben ermöglicht wurde.

Mit den Ventilen von Trendelenburg arbeiteten zuerst Baß und Herr und zwar an normalen Schläfern. Sie fanden dieselbe zweigipflige Kurve der Schlaftiefe wieder, wie sie bereits von Michelson mit Hilfe der Weckreize gefunden war. Baß und Herr mußten die Untersuchungen noch als Handmessungen nach Art der üblichen chemischen Gasanalyse durchführen.

Auch Regelsberger und auf seine Anregung A. Schmidt gingen so zu Werke, als sie erstmalig die Wirkung von Schlafmitteln mit Hilfe dieser Methode feststellten. Wie Regelsberger hervorgehoben hat, ist eine klinisch systematische Untersuchung des Schlafes nach dieser Methode erst dann möglich, wenn sie automatisch durchgeführt wird ohne den Arzt zu belasten. Dies erfordert eine Apparatur, welche die Details der chemischen Gasanalyse maschinell nachahmt und das Resultat jeweils selbsttätig registriert, sodaß es am Morgen dem Arzt bei der Saalvisite als Dokument zur Verfügung steht, ähnlich wie er dies von einer Temperaturkurve her gewöhnt ist. Diese

Methode wurde von Regelsberger eingehend beschrieben in der „Zeitschrift für gesamte experimentelle Medizin" Band 61, 5. und 6. Heft.

Erwähnen wir kurz folgendes: Am Ende jeder Ausatmung saugt der Apparat selbsttätig ca. 5—10 ccm Alveolarluft ab bis eine Pipette von 100 ccm gefüllt ist. Das Gasvolumen wird dann durch Kalilauge hindurchgedrückt und die enthaltene CO_2 absorbiert. Der Rest des Gases = der Differenz aus den ursprünglichen 100 ccm minus der absorbierten Kohlensäure gelangt dann unter die Meßglocke und gibt somit direkt den CO_2 Gehalt an, der seinerseits durch einen Schreibstift auf einer rotierenden Trommel registriert werden kann. Durch eine besondere Vorrichtung kann auch die Fernübertragung des CO_2 Wertes, ja sogar dessen Umrechnung auf Partialdruck der Atmosphäre, auf elektrischem Wege vorgenommen werden. So ist es mit Hilfe dieser Apparatur möglich, einen Schlafzustand auf beliebige Entfernungen zu übertragen und etwa im Raum des Wachpersonals direkt sichtbar zu machen. (Die Herstellung des Apparates erfolgt durch die Thermo-Technik, Berlin-Lichterfelde, Promenadenstr. 1.)

Die Steuerung der Apparatur im Takte der Atmung geschieht durch den Schläfer selbst und zwar entweder durch die Druckschwankungen innerhalb des Nasenventils oder bei der später noch zu besprechenden Sonde, durch eine auf der Brust des Schläfers befindliche Pelotte, welche auf pneumatischem Wege ihre Schwankungen an eine am Apparat befindliche Marey'sche Kapsel weitergibt. Diese ist der eigentliche Kontaktauslöser, welcher so arbeitet, daß jeweils am Ende der Ausatmung eine elektromagnetisch bewegte Pumpe ein einstellbares Gasvolumen von 5—10 ccm absaugt.

Die Registrierung der Schlafkurve ist auch insofern ein nicht zu unterschätzender Vorteil, als man bisher bei der Beurteilung der Schlaffähigkeit, neben den ganz unzuverlässigen Aussagen der Patienten, auf die ebenso unsicheren Angaben des Pflegepersonals angewiesen war. Dieselben Gesichtspunkte gelten natürlich auch für eine objektive Prüfung von Schlafmitteln, was umso wertvoller ist, als bei der bisher herrschenden Unsicherheit in der Beurteilung dieser Arzneimittel einer oft zweifelhaften Geschäftsreklame Tür und Tor geöffnet war.

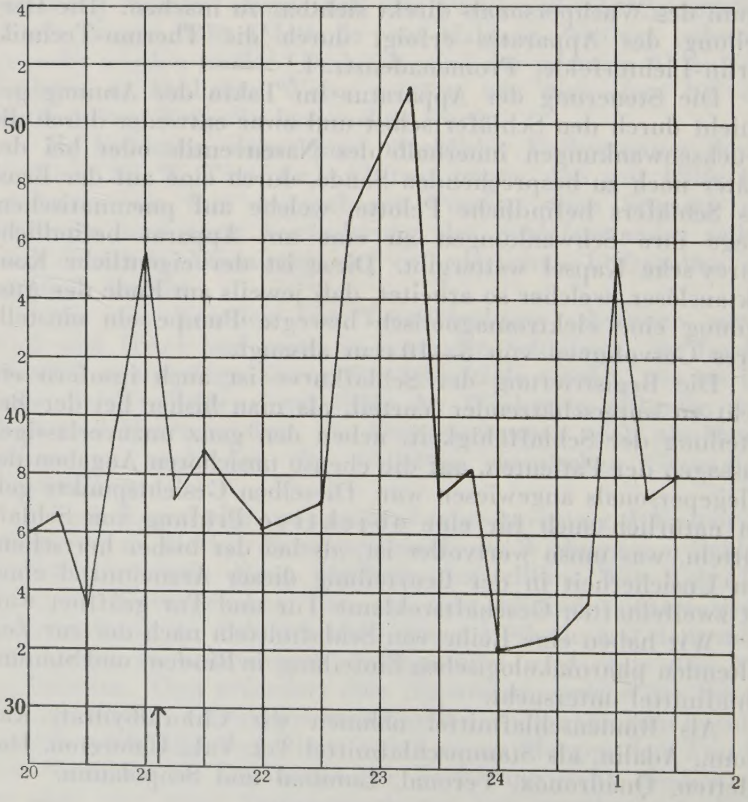
Wir haben eine Reihe von Schlafmitteln nach der zur Zeit geltenden pharmakologischen Einteilung in Rinden- und Stammschlafmittel untersucht.

Als Rindenschlafmittel nahmen wir Chloralhydrat, Kal. Brom., Adalin, als Stammschlafmittel Tct. Val., Chloreton, Hovaletten, Quadronox, Veronal, Luminal und Scopolamin.

Schlafmittelprüfung mit der Ventilmethode:

Bei den folgenden 8 Kurven wurden die Versuche zur Prüfung der verschiedenen Schlafmittel mit Nasenventilen vorgenommen, deren Vor- und Nachteile im weiteren Text noch besprochen werden. Nach den Angaben von W. Trendelenburg standen für die Entnahme des Gases bereits brauchbare Ventile zur Verfügung. Hier nur kurz zur Methodik der Nasenventile folgendes: Ein zur Nase quergestelltes Glasröhrchen, welches die beiden in der Nase liegenden Gummiansätze seitlich einmünden läßt, trägt an beiden Enden je ein leichtes Kläppchen, welches sich wechselseitig nur bei der Einatmung bezw. bei der Ausatmung öffnen läßt. Die Alveolarluft sammelt sich in einem jenseits der Ausatmungsklappe angebrachten Gummistutzen und wird hier am Ende jeder Ausatmung in Form einer kleinen Probe abgesaugt.

Kurve 1

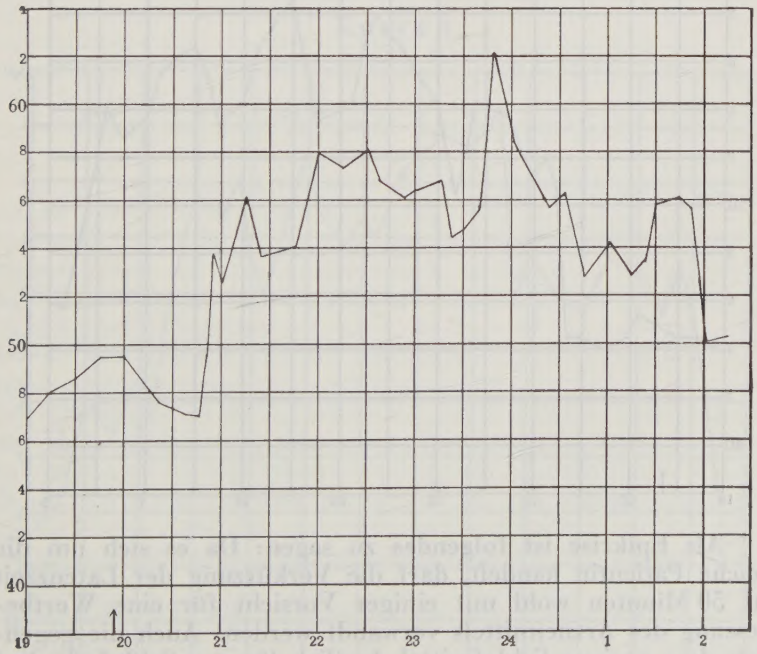


1. Schlafkurve mit Adalin: Patientin Sch., wegen Verdacht auf Hirntumor in der Klinik.

Wir finden an der Kurve zunächst eine kurze Einschlafzacke noch vor der Adalinmedikation, die aber sofort abbricht und von längerer Wachzeit gefolgt ist. Erst 1 Stunde 25 Min. nach Verabreichung des Schlafmittels tritt stoßweise Einschlafwirkung und kurzer Tiefschlaf ein, kenntlich am vormitternächtlichen Gipfel. Es folgt noch vor der üblichen Zeit die dem ersten Schlafgipfel folgende Verflachung, die als helles Erwachen durch die tiefliegenden CO_2 Werte kenntlich gemacht ist. Die Andeutung des 2. Gipfels wurde nicht weiter verfolgt.

Als Kritik läßt sich über die Wirkung des Adalin als Schlafmittel in diesem Fall folgendes sagen: Das Adalin war in vorliegendem Beispiel nicht imstande einen anhaltenden Tiefschlaf zu erzeugen oder auch nur den Normalschlaf wieder herzustellen. Als Ursache mag hier differentialdiagnostisch zwischen einer organischen Schlafstörung und einer Neurasthenie zu unterscheiden sein. Jedenfalls ist nach diesem Bei-

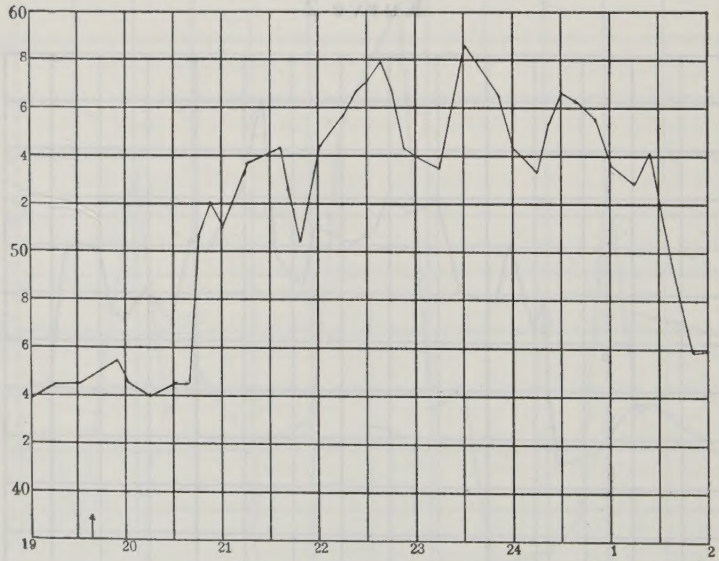
Kurve 2



spiel Adalin ein schwaches Schlafmittel mit langer Latenzzeit, also als Schlafmittel in schweren Fällen offenbar ungeeignet.

2. Schlafkurve mit Quadronox: Dieselbe Versuchsperson wie bei der Adalinprüfung, jedoch werden um 7.55 Uhr zwei Quadronox verabreicht. Auffallend an der Kurve, zumal die Untersuchung in der folgenden Nacht und bei der gleichen Patientin stattfand, ist die starke Erhöhung des Wachniveaus. Es bleibt unsicher, ob es sich dabei um eine echte Acidose oder was wahrscheinlicher ist, um die Kompensation eines erhöhten Alkaligehaltes im Serum handelt. Die Nachprüfung der Kost und einer besonderen Medikation, welche beide als ev. Ursachen in Betracht kämen, hat keine sicheren Anhaltspunkte ergeben. Wir finden an der Kurve, ungefähr 50 Minuten nach Gabe des Schlafmittels, einen steilen Anstieg zu mittlerer Höhe mit verhältnismäßig ruhigem Plateau. Weiter ist kurz vor 12 Uhr ein steiler Gipfel zu beobachten, der der ersten Vormitternachtsschlaftiefe entspricht. Das Erwachen tritt zur Zeit des normalen Kurventiefs, etwa gegen 2 Uhr ein.

Kurve 3



Als Epikrise ist folgendes zu sagen: Da es sich um die gleiche Patientin handelt, darf die Verkürzung der Latenzzeit auf 50 Minuten wohl mit einiger Vorsicht für eine Wertbemessung des Arzneimittels verwandt werden. Auch die gegenüber dem vorigen Schlafmittel deutlich längere Schlafzeit darf

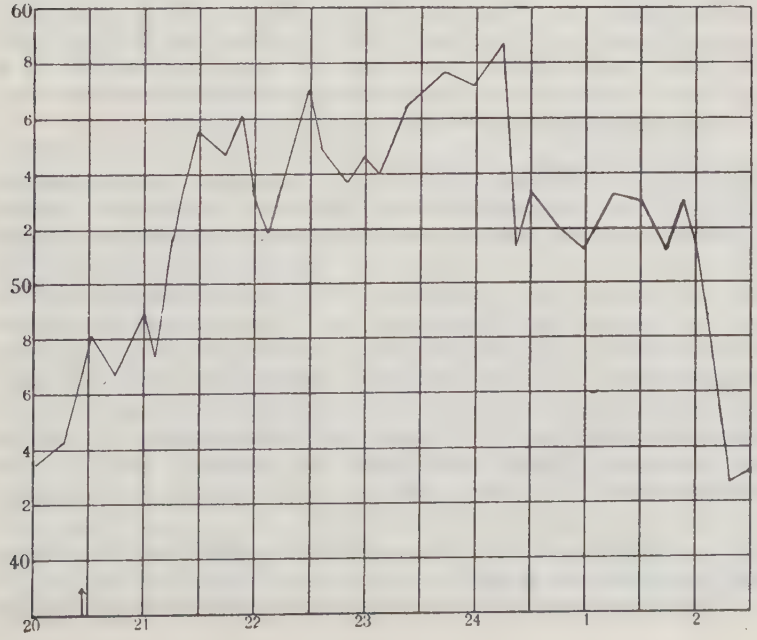
dann in gleicher Weise zu Gunsten des Mittels angeführt werden. Allerdings muß gleichzeitig auch eine Nachwirkung des ersten Mittels, bezw. ein spontan besserer Schlaf nach einer vorausgegangenen „schlechten Nacht" mit berücksichtigt werden. Im Übrigen wurde auch durch dieses Schlafmittel das Erwachen um die Zeit der normalen Schlafverflachung, zwischen 1 und 2 Uhr, nicht überbrückt. (Vergleiche im Gegensatz hierzu die Wirkung des Luminal.)

3. Schlafkurve mit Chloreton: Bei der gleichen Patientin wie in den zwei vorhergehenden Fällen.

Bei gleichmäßigem Wachniveau ist der plötzliche Anstieg der Schlafkurve kurz nach 8 Uhr 30 Min. gut zu erkennen. Die Latenzzeit von etwa 1 Stunde und 30 Minuten ist deutlich abzugrenzen. Die höchste Gipfelbildung wird zwischen 11 und 12 Uhr erreicht und beträgt etwa 13 mm Hg, vom Wachniveau aus gerechnet. Die Schlaftiefe ist demnach mindestens ebenso groß wie im vorhergehenden Fall und im Übrigen länger anhaltend. Das Erwachen gegen 2 Uhr wurde auch durch dieses Mittel nicht verhindert.

4. Schlafkurve mit Veronal: Die Prüfung wird bei der gleichen Patientin wie in den drei vorhergehenden Fällen vor-

Kurve 4



genommen, jedoch erst nach mehreren Tagen, sodaß eine Summation der Arzneimittel ausgeschlossen ist. Auch eine eventuelle Kompensation einer vorhergehenden Schlafstörung kommt nicht in Betracht. Umso klarer tritt hier eine deutliche Verkürzung der Latenzzeit auf ca. 30 Minuten und ein höherer Anstieg zu einem einigermaßen gleichmäßigen Niveau hervor. Auch hier ist nur der erste Schlafgipfel mit seinem Höhepunkt kurz nach 12 Uhr erfaßt. Es erfolgt dann spontan „kritisches Erwachen", kurz nach 12 Uhr, wie im vorhergehenden Fall. Die Veronalwirkung bestand somit in einem schnelleren Eintritt und in einer größeren Tiefe des Schlafes als im vorigen Beispiel und ist in dieser Beziehung offenbar dem Chloreton und erst recht dem Quadronox und Adalin überlegen. Im Übrigen haben wir auch hier die Beibehaltung des natürlichen Schlafrhythmus insofern, als die Schlafverflachung und sogar das Erwachen gleichfalls nicht überbrückt wurde.

Allgemein wäre bei dieser Versuchsgruppe zu berücksichtigen, daß die CO_2 Entnahme mit Nasenventilen vor sich ging, die einen stärkeren Reiz als die später verwandte Schlafsonde darstellen. Wir glauben nicht, daß es innere Reize sind, die die Zackenbildung in den vorliegenden Kurven verursacht haben, da die Patientin ruhige Wachkurven zeigt, während sich zum Beispiel bei einem Neurastheniker stark schwankende Zacken schon vor dem Einschlafen finden. Hier werden es exogene Reize sein, die durch die Ventilatmung bedingt sind. Die Nasenventile setzen doch einen gewissen lästigen Druck in der Nase. Es kann zur Ansammlung von Kondenswasser oder zu einer unangenehmen Wärmewirkung kommen.

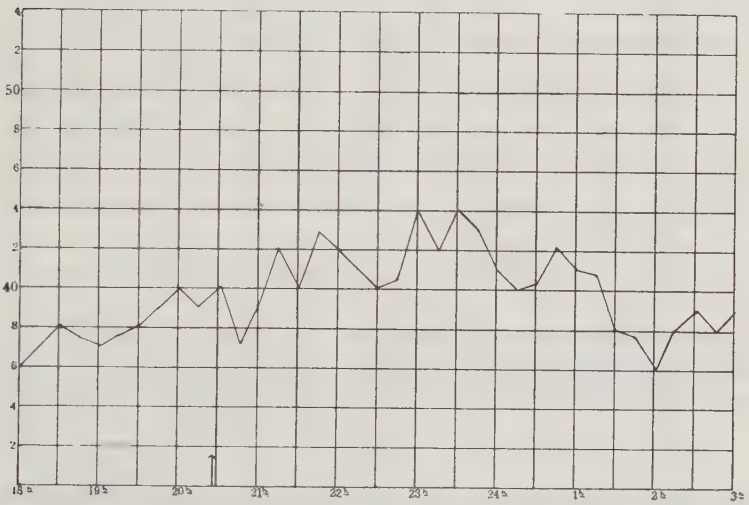
Umso höher ist eine trotz dieser leichten Störung erzielte Vertiefung des Schlafes durch ein Arzneimittel zu bewerten. Offenbar aber verstärkt dieser Zusatzreiz die schon normal vorhandenen Reize, die auf das Schlafzentrum zwischen 12 und 1 Uhr einwirken. Wir erklären es uns durch die Summierung der natürlichen und artifiziellen Weckreize, daß die Schlafsenke in keinem Fall überbrückt wurde, sondern stets zum Aufwachen führte. Die Neigung des natürlichen Rhythmus sich durchzusetzen ist also vorhanden und bricht beim Zusetzen eines kleinen äußeren Reizes auch tatsächlich hervor. Wir werden später sehen, daß in Fällen mit Sondenatmung der Rhythmus der zwei Gipfel überbrückt ist, während bei Ventilatmung, eventuell bei dem gleichen Fall, durch den exogenen Reiz der zwei Gipfeltyp erreicht wäre.

5. Schlafkurve mit Hovaletten: Bei Pat. K., wegen Magenulcus in der Klinik.

Die Kurve zeigt einen schwachen Schlafanstieg mit un-

ruhiger Zackenbildung. Die Wachlinie liegt auf niederem Niveau, der höchste Anstieg ist 6 mm Hg über den Wachwerten. Hieraus und aus der zahlreichen und tiefen Zackenbildung kann man auf einen unruhigen und oberflächlichen Schlaf schließen. Nach dem ersten Kurvengipfel folgt die übliche Senkung gegen 12 Uhr und 30 Minuten. Der 2. Gipfel wurde aus technischen Gründen nicht voll registriert, jedoch ist der Ansatz dazu deutlich erkennbar. Außerdem kann man aus den Angaben der Nachtschwester, welche die Patientin um diese

Kurve 5



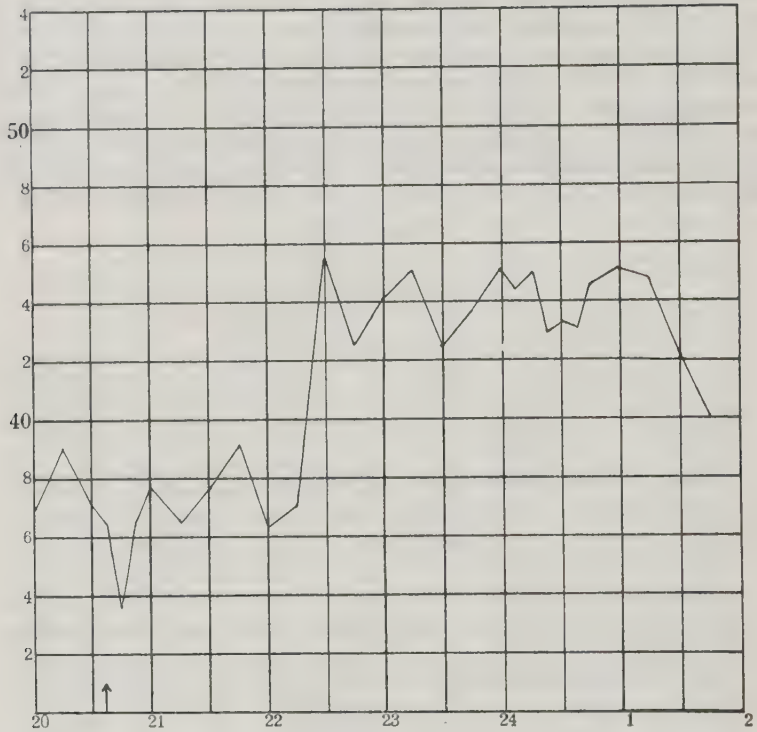
Zeit in tiefem Schlaf vorfand, ebenfalls auf einen 2. Gipfel der Schlafkurve schließen. Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen ist die Doppelgipfligkeit der normalen Schlafrhythmik jedenfalls vorhanden.

6. Schlafkurve mit Kal. Brom: Bei derselben Pat. wie im vorhergehenden Fall.

Die Kurve zeigt zunächst eine stark nervöse Erregbarkeit, kenntlich an dem unruhigen Pendeln der CO_2 Zacken um das Tagesniveau. Es erfolgt dann sprunghaftes Einschlafen, 1 Stunde und 30 Minuten nach Verabreichung des Schlafmittels. Die Kurve bleibt auf mittlerer Höhe mit unruhiger Zackenbildung stehen. Der höchste Anstieg der Schlafkurve liegt 7 mm Hg über den Wachwerten.

Zur Kritik läßt sich über diese Kurve folgendes sagen: Die erreichte Schlafwirkung ist bei Kal. Brom. mäßig. Jedoch findet offenbar, bei Vergleich mit den vorhergehenden Kur-

Kurve 6

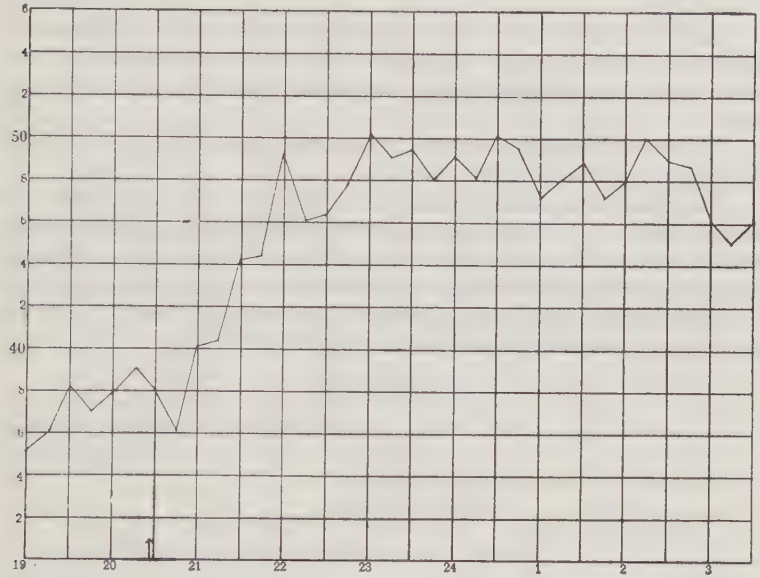


ven, eine Unterstützung des natürlichen Schlafes hinsichtlich der Dauer statt. Das Profil der natürlichen Schlafkurve ist nicht wesentlich verändert, da genau wie auf dem vorhergehenden Bild die mittlere Schlafsenke nachweisbar bleibt. Der Versuch wurde um 1/4 12 Uhr aus technischen Gründen abgebrochen.

7. Schlafkurve mit Luminal: Bei derselben Pat. wie in den zwei vorhergehenden Fällen.

Schon nach kurzer Latenzzeit (ca. 30 Min.- findet sich eine bedeutende Erhebung des gesamten Kurvenniveaus zu einem, nur durch leichte Auszackungen unterbrochenem Plateau, das durchschnittlich um 12 mm Hg, also erheblich gegenüber dem Wachniveau erhöht ist. Die Unterbrechung des Schlafes gegen 1 Uhr ist verschwunden, die normale Schlafrythmik also „eingeebnet". Daraus ergibt sich, daß unter der Luminalwirkung eine erhebliche Verstärkung der Schlaftiefenwirkung, aber auch eine Beeinflussung der normalen Schlaf-

Kurve 7



steuerung stattgefunden hat. Als Zeichen des ausgesprochenen Tiefschlafs ergeben sich hier die verkürzte Latenzzeit, der hohe Niveauanstieg, die anhaltende Dauer und die gleichmäßige Einhaltung des Schlafniveaus.

Da Rindenreize offenbar keine stärkere Wirksamkeit gewinnen, es fehlte jegliche motorische Unruhe und auch der sonst übliche Urindrang wurde nicht mehr wirksam, darf man im vorliegenden Beispiel die Vertiefung des Schlafes im wesentlichen wohl auf die Beeinflussung des Hirnstammes zurückführen.

8. Schlafkurve mit Scopolamin: Als letztes, stärkstes Schlafmittel wurde bei derselben Pat. Scopolamin geprüft, das bekanntlich bereits den Übergang zu den Narkoticis herstellt. Seine spezifische Wirkung auf den Hirnstamm, das Schlafsteuerungszentrum in der Gegend des aquäd. Sylvii, ist seit 1922 bekannt. Es war zu erwarten, daß wenn schon der Anstieg der CO_2 ein Maß der Schlaftiefe ist, hierbei die höchsten Werte zu erzielen sind.

Das Wachniveau liegt bei 38 mm Hg. Das Scopolamin wurde als Injektion abends kurz nach 8 Uhr gegeben, worauf bereits nach 15 Min. ein äußerst steiler Anstieg zu hohen und

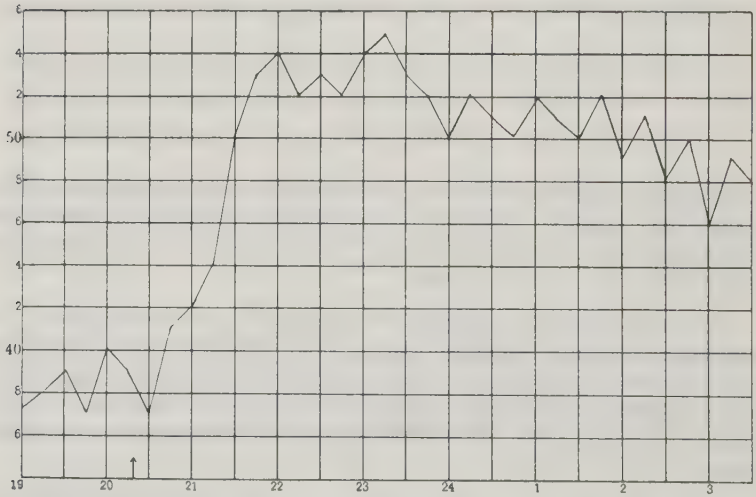
ruhigen Schlafwerten einsetzte. Die Niveaudifferenz beträgt 17 mm Hg.

Auch hierbei wird die übliche Nachtsenke vollkommen überbrückt, wenn auch, entsprechend der nachlassenden Arzneiwirkung, ein allmähliches Absinken des Schlafniveaus einsetzt.

Wie bei Luminal werden auch hier motorische, d. h. Rindenreize so gut wie nicht wirksam.

Da, wie im vorhergehenden Fall, der Doppelgipfel der Schlafkurve, d. h. die normale Schlafrhythmik durchbrochen wurde, welche wir als einen vegetativen Vorgang den Steuerungszentren des Mittelhirns zuschreiben, ergibt sich auch hier in Übereinstimmung mit unserer Erwartung, eine spezifische Einwirkung des Scopolamin auf den Hirnstamm.

Kurve 8



Schlafmittelprüfung mit der Sondenmethode:

Gegen die Schlafprüfung mit Nasenventilen bestehen prinzipielle Einwände technischer und physiologischer Art, die schon zum Teil im vorhergehenden Text besprochen wurden. (Gewisser Druck in der Nase, lästige Wärmeentwicklung, Ansammlung von Kondenzwasser usw.)

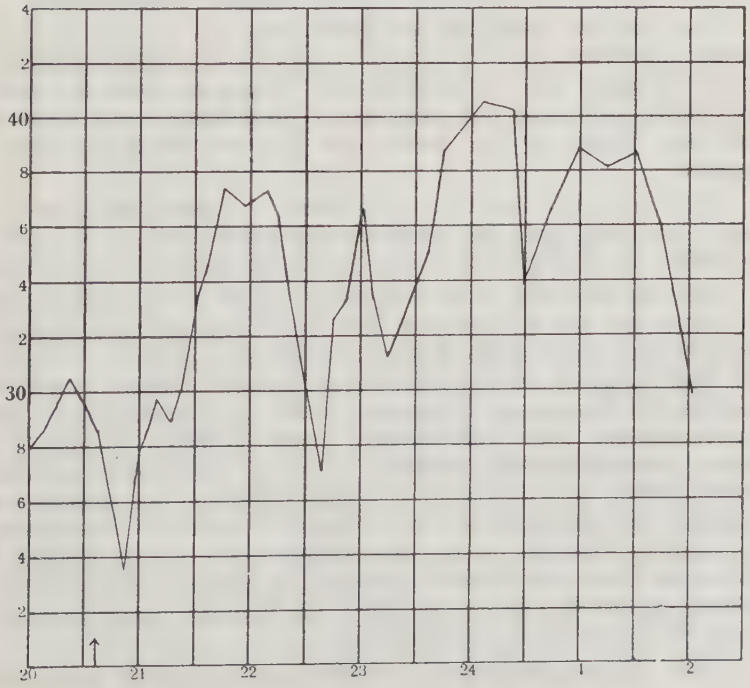
Es wurde bereits gesagt, daß gerade eine leichte Vermehrung der Widerstände für die Schlafmittelprüfung von Wert sein kann, da eine Überwindung derselben erst recht die Leistungsfähigkeit eines Schlafmittels verrät. Trotzdem besteht das Bedürfnis nach einer reizvollen Entnahme der Alveo-

larluft. Regelsberger hat diese technische Schwierigkeit durch die Konstruktion seiner Schlafsonde behoben.

Zur Methodik der Schlafsonde: Regelsberger hat eine Sonde, wie sie für die Behandlung des Magenulcus verwandt wird, für seine Zwecke abgeändert. Das Stück im Oesophagas jedoch wurde massiv und undurchgängig ausgeführt und diente lediglich zur sicheren Haltung des erst von Kehldeckelhöhle an hohl ausgebildeten und hier mehrfach gefensterten Schlauches. Am Ende jeder Ausatmung wird nun durch das Fenster des Schlauches eine Alveolarluftprobe abgesaugt. In letzter Zeit wird diese Schlafsonde mit langem Schlundstück nur noch bei stark erregten Pat. verwandt. Für alle unkomplizierten Fälle ist die Entnahme der Alveolarluft durch einen im unteren Nasengang liegenden Katheder völlig ausreichend.

9. Schlafkurve mit Hovaletten: Pat. S., wegen Basedowerkrankung in Behandlung der Klinik. S. ist dauernd stark erregt, schläft sehr schlecht und wird von unangenehmen Träumen gequält.

Kurve 9



Die Kurve zeigt ein niederes Wachniveau, etwa um 30 mm Hg. herum, offenbar der starken psychischen Erregungslage entsprechend, denn die Werte sind nach der schwachen Säuerung, beziehungsweise leichten Alkulose hin verschoben. Es bestätigt dies die schon älteren Mitteilungen von Straub und Beckmann, die auch bei psychischen Erregungen, die Prüfungen wurden an Examenskandidaten vorgenommen, niedere Alveolarwerte gefunden hatten. Im folgenden wurde nochmals ein Versuch mit dem Hopfen-Baldrianpräparat Hovaletten der Firma Zyma vorgenommen zum Beweis, daß je nach der individuellen Schlafbereitschaft sowohl die Ausschlagshöhe als auch die Latenzzeit wechseln kann.

Nach der Gabe des Schlafmittels beobachten wir zunächst eine kurze Tiefzacke infolge der psychischen Erregung. Es erfolgt dann ein steiler Anstieg zu einem mittleren Gipfel, der um etwa 7 mm Hg über den Wachwerten liegt. Gegen ½11 Uhr tritt helles Erwachen ein, kenntlich am Absinken der Kurve unter das Tagesniveau. Der Schlaf wurde hier durch Harndrang unterbrochen. Von 12—2 war Tiefschlaf zu beobachten, nur durch eine vorübergehende Senkung, die aber offenbar nicht zum Erwachen geführt hatte, unterbrochen.

Der höchste Ausschlag der Kurve zeigt bis 11 mm Hg Differenz gegenüber dem Wachniveau, liegt also wesentlich höher als im Beispiel des vorhergehenden Patienten. Jedoch bleibt der Schlaf auch nach der stärksten Gipfelbildung noch unruhig und wird gegen 2 Uhr durch die normale Senkung unterbrochen.

Der 2. Gipfel wurde aus technischen Gründen nicht untersucht, doch hat nach den Angaben der kontrollierenden Nachtschwester ein 2. Tiefschlaf gegen 4 Uhr Morgens stattgefunden.

Zur Kritik läßt sich folgendes sagen: Die vorliegende Untersuchung mit Hovaletten gibt ein völlig anderes Bild als im vorhergehenden Fall. Es ist anzunehmen, daß die Hovaletten hier lediglich als Einschlafmittel gewirkt haben, zumal ja die Einschlafhemmung, kenntlich an der Zackenbildung vor der Verabreichung des Schlafmittels, auch objektiv vorlag. Die relativ beträchtliche Gipfelhöhe ist somit wohl kaum auf das Mittel selbst, sondern nur auf den Eintritt des natürlichen Schlafes zurückzuführen. Im Übrigen bleibt die krankhafte motorische Unruhe trotz der stellenweise ausgesprochenen Schlafgipfel an den tiefen Talsenken kenntlich. Solche Beobachtungen wurden schon in früheren Arbeiten von Regelsberger und Krauße beschrieben.

Die Gleichmäßigkeit der Kurve und die hohe Kontinua,

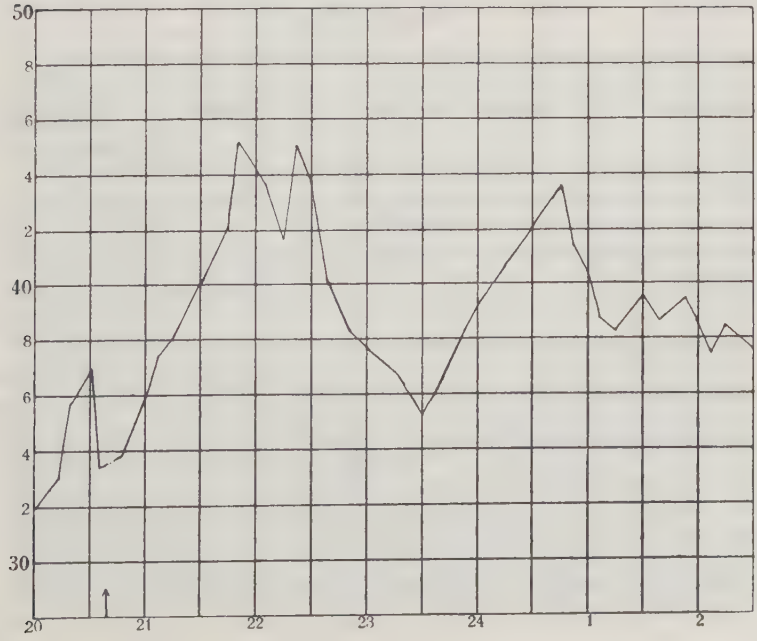
wie wir sie bei ausgesprochenen Schlafmitteln sahen, bleibt jedenfalls vollkommen aus.

Man sieht also, daß zur Wertbestimmung eines Schlafmittels ein einziger Versuch nicht genügt, daß vielmehr wie im vorhergehenden Fall eine Vergleichsprüfung mit bekannten Schlafmitteln, die sich nach ihrer Wirkungsstärke schon empirisch unterscheiden, unerläßlich ist.

Als Epikrise läßt sich sagen: Wir können das schnelle Einschlafen bei der aufgeregten Patientin als Einschlafwirkung der Hovaletten deuten. Die Unterbrechung des Schlafes dürfen wir mit Rücksicht auf das klinische Bild als Rindenreiz auffassen, zumal wir bei Basedow die gute Wirkung der Brompräparate kennen. Um so mehr sind wir bei solcher Auffassung der Sachlage berechtigt, die hohen Gipfel zwischen 12 und 2 Uhr als Spontanschlaf bezw. Normalschlaf aufzufassen, weil die Nachwirkungen des Mittels um diese Zeit nicht mehr bestanden haben dürften, da sonst auch die Senkungen hätten ausgeglichen werden müssen.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß Hovaletten wohl bei nervösen Individuen zum Einschlafen zu verwenden, als Schlafmittel selbst aber nicht anwendbar sind.

Kurve 10.



Prüfung der Schlafmittel Tct. Val. und Luminal bei Pat. S.. wegen Epilepsieverdacht in der Klinik.

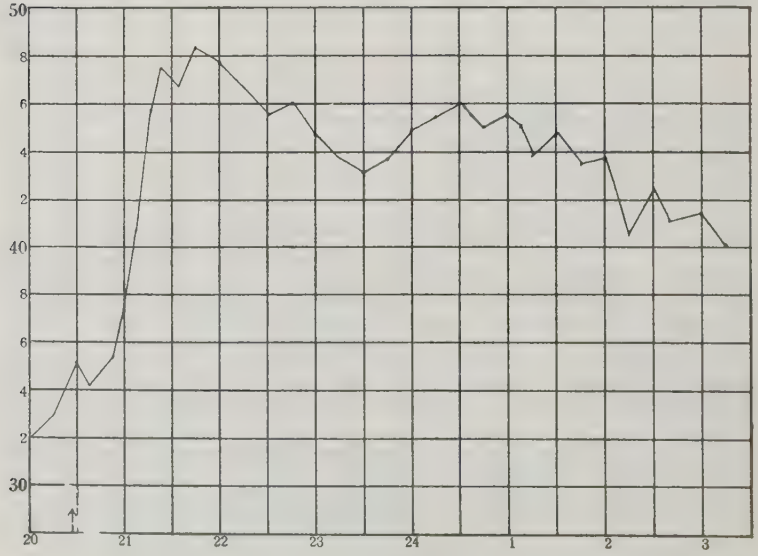
Im vorliegenden Beispiel wurden wiederum 2 Schlafmittel sehr verschiedener Wirkungsstärke und zwar Tct. Val. und Luminal in ihrem Einfluß auf die Schlafkurve verglichen.

10. Schlafkurve mit Tct. Val.: Die kurze Zacke vor der Verabreichung des Mittels deuten wir noch im Sinne einer Einschlafstörung wie dies schon früher auseinandergesetzt wurde. Nach der Arzneimittelgabe ist allmählich ein gleichmäßiger Anstieg der Schlafkurve ohne deutliche Latenzzeit zu beobachten. Die Wachwerte liegen bei 35 mm Hg, die höchste Gipfelbildung beträgt 10 mm Hg. Das Absinken der Kurve um ½11 Uhr, ähnlich wie im vorhergehenden Beispiel, darf wohl nicht als die normale Nachtsenke aufgefaßt werden, da sie zu früh erscheint. Es beruhte auf einer technischen Störung, durch Verstopfung des Schlauches bedingt.

Die Senkung, die auf den Gipfel um 1 Uhr folgt, dürfte der normalen Schlafverflachung entsprechen.

Zur Kritik läßt sich sagen: Die Kurve mit Tct. Val. verhält sich ähnlich wie die mit Hovaletten im vorigen Fall, jedoch verrät der mehr gleichmäßige Verlauf, daß gewisse cerebrale Schlafstörungen wegfallen, die bei den früheren Ventilversuchen in deutlicher Zackenbildung sich bemerkbar mach-

Kurve 11



ten. Der normale Schlaftypus ist zwar angedeutet, wurde jedoch durch den vorliegenden technischen Fehler gestört.

Auch bei der Schlafkurve mit Luminal (Kurve 11) finden sich auffallender Weise kleine Zacken noch vor der Gabe des Schlafmittels, die offenbar so aufzufassen sind, daß das Wachniveau an sich schon in dieser Höhe lag und somit eigentlich die kleine Einsenkung nach der Verabreichung des Mittels, ähnlich wie im vorigen Beispiel, als unmittelbare Folge einer gewissen psychischen Erregung aufzufassen ist. Wie vorhin ist auch hier die Latenzzeit äußerst kurz, sie beträgt kaum 1/4 Stunde. Der Anstieg ist noch prompter und steiler und geht bis zu einer Höhe von 14 mm Hg. Es zeigt sich die Luminalwirkung in einer gleichmäßigen Kontinua der Schlafkurve und ähnlich wie im Beispiel K. wurde auch hier die Nachtsenke überbrückt. Das allmähliche Abklingen der Schlafmittelwirkung macht sich in Gestalt des langsam absinkenden Schlafniveaus bemerkbar.

Zur Kritik: Wir erkennen die Wirkung des Hirnstammittels an der Auslöschung der normalen Schlafrythmik, bezw. der doppelgipfligen Kurve. Diese doppelgipflige Kurve, die zuerst Michelson beobachtete, wird zwar auch von der Kurve der Weckreize wiederholt, ist aber doch im wesentlichen eine Angelegenheit der vegetativen Zentren des Hirnstamms.

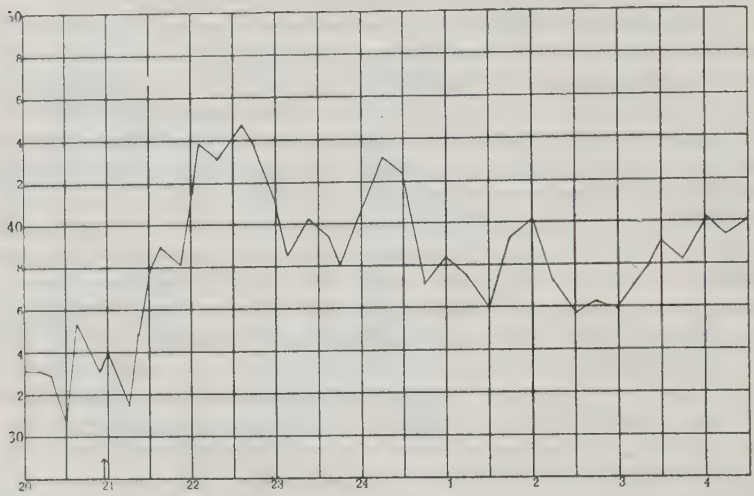
In den beiden letzten Fällen kann man auch ohne weiteres aus dem Kurvenverlauf auf die Stärke und Wirkungsweise eines Schlafmittels schließen.

Prüfung der Schlafmittel Chloralhydrat Luminal und Scopolamin bei dem Pat. G., der über nervöse Magenbeschwerden klagt. G. schläft auch schlecht und ist der Typus eines Neurasthenikers.

Auch in dieser Serie soll die individuelle Verschiedenheit der Schlaftypus durch den Vergleich des zu prüfenden Mittels Chloralhydrat mit zwei klinisch wohlbekannten Mitteln, Luminal und Scopolamin, kritisch betrachtet werden. Zur Anwendung kam als Rindenschlafmittel das klinisch häufig verwandte Chloralhydrat.

12. Schlafkurve mit Chloralhydrat: Zunächst wird ein unruhiger Zackenverlauf auch schon während des Wachens beobachtet, der der nervösen Einschlafhemmung des Neurasthenikers entspricht. Bereits 1/4 Stunde nach der Verabreichung des Mittels ist promptes Einschlafen und ein ziemlich steiler Anstieg der Kurve bemerkbar, der sich aber nur in kurzfristigen Gipfeln auf größerer Höhe hält. Der maximale Ausschlag beträgt etwa 11 mm Hg. Es kommt zwar zu keinem völligen Erwachen, aber zu einer mehrfachen Verflachung des Schlafes. Im Verlauf des Gesamtniveaus ist die normale Senke

Kurve 12



gegen 1½ Uhr, bezw. gegen 2½ Uhr angedeutet. Ein Erwachen tritt aber nicht ein, wie das sonst bei einem nervösen Individuum der Fall ist. Wahrscheinlich liegt darin schon eine Schlafmittelwirkung begründet.

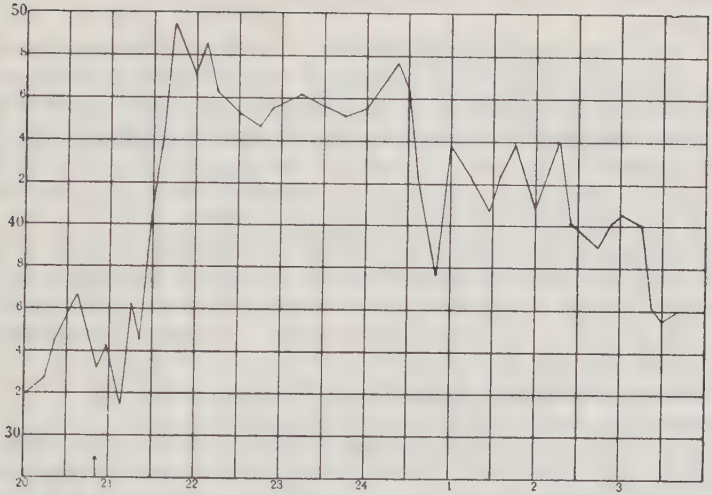
Es ist wohl kein Zufall, daß die normale Schlafrythmik beim Rindenmittel angedeutet bleibt ,wie wir die schon als Kennzeichen dieser Schlafmittelgruppe festgestellt haben. Allerdings wird auch die Unruhe des Schlafes nicht behoben, sodaß also trotz dem Beibehalten des Normalrhythmus eine ideale Wirkung nicht erreicht ist.

13. Schlafkurve mit Luminal: Um 8,45 Uhr werden demselben Pat. 0,3 gr Luminal gegeben. Nach einer Latenzzeit von knapp 15 Minuten erfolgt steiler Anstieg zu Werten, die um 14—15 mm Hg über dem Wachniveau liegen. Die Kurve zeigt dann einen verhältnismäßig ruhigen Verlauf. Der Gipfel gegen 9,45 Uhr entspricht der ersten Vormitternachtsschlaftiefe.

Etwa um die Zeit der normalen Schlafsenke tritt kurzes Erwachen auf, durch Urindrang bedingt, das aber sofort wieder unter der Schlafmittelwirkung verschwindet. Längeres Erwachen erfolgt zur Zeit des normalen Kurventiefs, etwa gegen ¼4 Uhr.

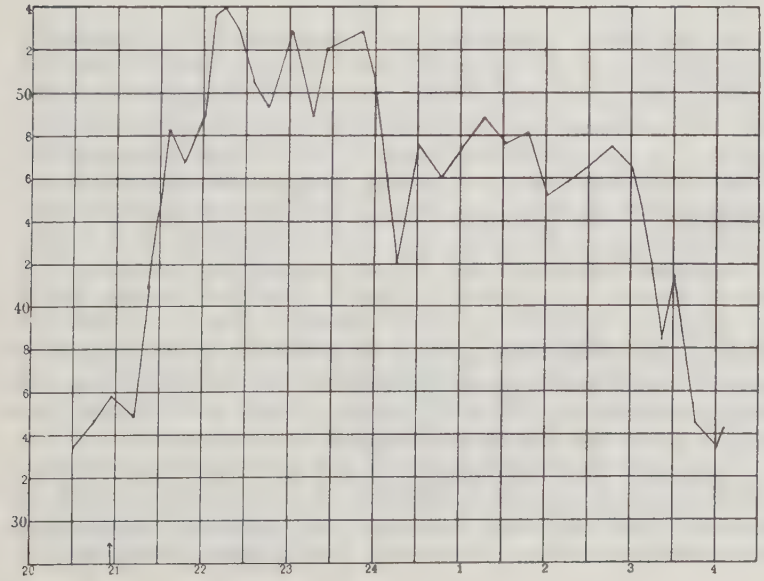
Luminal bewirkt in diesem Fall sowohl eine gleichmäßige wie auch hohe Kurve und überbrückt außerdem die normale Schlafrythmik. Die Ähnlichkeit mit den früheren Luminalkurven tritt deutlich hervor.

Kurve 13



14. Schlafkurve mit Scopolamin: Um 8,50 werden 0,0005 gr Scopolamin intramusculär gegeben. Nach der äußerst geringen Latenzzeit von knapp 10 Minuten zeigt sich eine sehr

Kurve 14



hohe Tiefzacke in der Kurve. Es erfolgt dann ein Ansteigen zu sehr hohen Werten, deren maximale Gipfelhöhe etwa 20 mm Hg beträgt.

Trotz des hohen Gipfelniveau's wird die Kurve durch einige unregelmäßige Schwankungen unterbrochen. Nach den Angaben von Krauße darf man annehmen, daß gerade im Tiefschlaf Neigung zu einer regulatorischen Zügelung auftritt, welche einer zu starken Schlaftiefe entgegenwirkt. Vielleicht tritt auch während des Tiefschlafs bereits Urindrang auf, der in der Tat gegen 12 Uhr zum Erwachen führt.

Die Regulation bestände damit wenigstens zum Teil in Einflüssen, die von der Blasenfüllung ausgehen. Im maximalen Tiefschlaf pflegt nach den Untersuchungen Regelsbergers auch die Enuresis nocturna aufzutreten. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Narkose.

Dieses zweifellos krankhafte Ereignis wird durch eine Herabsetzung der Schlaftiefe vermieden.

In der Tat ist die Kurvenlage nach dem Wiedereinschlafen zwischen 12 und 3 Uhr trotz tieferen Niveaus entschieden gleichmäßiger, offenbar weil nun hier kein Grund mehr für die Verhütung einer abnormen Blasenentleerung besteht. Zwischen 3 und 4 Uhr tritt vorwiegend „lytisches" Erwachen ein, kenntlich am stufenweisen Absinken der Kurve.

In all diesen Schlafkurven versuchten wir herauszubekommen, ob sich in ihrem Verlauf ein typisches Verhalten, entsprechend der beiden Gruppen von Schlafmitteln finden ließe. Die meisten Rindenschlafmittel lassen deutlich den Doppelgipfel in der Kurve erkennen, der bei den Stammschlafmitteln überbrückt wird. Von den Rindenschlafmitteln dürfte Chloralhydrat das Stärkste sein. Trotzdem ist auch hier die Doppelgipfeligkeit der Kurve gewahrt, während schon bei leichten Stammschlafmitteln die Gipfel überbrückt werden. Wir glauben darin ein typisches Verhalten für diese beiden Gruppen erkennen zu können. Dies schließt nicht aus, daß bei Patienten die weniger reagieren, auch bei einem Stammschlafmittel die typische Doppelgipfelbildung hervortreten kann. Im Übrigen scheint ein Teil der Patienten mehr auf Rinden-, ein Anderer mehr auf Stammschlafmittel zu reagieren.

Unsere Befunde bestätigen die von Regelsberger aufgestellten Kennzeichen der Schlaftiefe, d. h. es kommt außer der Höhe der CO_2 und dem besonders bei starken Schlafmitteln hervortretenden hohen Anstieg der Kurve noch auf die Gleich-

mäßigkeit des Niveaus an. Man kann sagen, daß sich mit zunehmender Höhe des CO_2 Niveaus auch die Unruhe und die Zackenbildung einebnet.

Es ist klar, daß das gleiche Schlafmittel individuell sehr verschieden stark wirken kann. Nicht allein wegen einer individuellen Unempfindlichkeit gegen das eine oder andere Schlafmittel, sondern weil auch ein sonst für das Mittel empfänglicher Patient infolge schlechter psychischer Bereitschaft ungünstig darauf reagiert.

Schließlich kann auch ein leichtes Schlafmittel, besonders wenn es zur Gruppe der Einschlafmittel gehört, eine starke Schlafwirkung vortäuschen, wenn sich der Normalschlaf daran anschließt. Es stellt dies die Wirkungsweise von reinen Einschlafmitteln dar.

In diesen Fällen scheint uns die alte Ventilmethode für eine Untersuchung von Einschlaf- und eigentlichen Schlafmitteln jetzt noch geeignet, gerade weil sie einen gewissen Reiz und damit eine Einschlafhemmung setzt. Allerdings erfordert dies noch einen weiteren Ausbau der Methodik um auf Grund solcher künstlicher Schlafhemmungen zu einwandfreien Ergebnissen zu kommen. Wie bei allen Versuchen am lebenden Objekt wird eine endgültige Kritik nur auf Grund vieler Versuche und eines reichlichen statistischen Materials möglich sein.

Einen gewissen Anhaltspunkt für die Schlaffähigkeit überhaupt ergibt ein Vergleich mit dem wohl immer wirksamen Scopolamin. Soweit wir sehen, erzeugt es sowohl bei leichten wie auch bei schwereren Schlafstörungen eine gleichmäßige und hohe Kurvenlage, die gleichzeitig ein Extrem der Schlaftiefe darstellen dürfte. Auch das fast ebenso gut wirksame Luminal kann als Standartschlafmittel zum Vergleich gegen minder gute Schlafmittel verwandt werden.

Die Aufstellung einer Skala wäre die weitere Ausgestaltung dieses Gedankens und könnte geradezu in kurvenmäßiger Form das charakteristische Schlafverhalten eines Patienten gegen leichte und schwerere Schlafmittel mit einer gewissen Exaktheit wiedergeben.

Die Latenzzeit, d. h. die Zeit von der Verabreichung eines Schlafmittels bis zum Ansteigen der Kurve, kann nach unseren neueren Untersuchungen nicht mehr als zuverlässiges Kriterium für die Güte eines Solchen gelten. Wenn auch die Latenzzeit bei stärkeren Schlafmitteln im Allgemeinen kürzer ist als bei der Verabreichung von Schwächeren, so ist doch auch der psychische Faktor und die Schlafsuggestion, die auch durch ein leichteres Mittel gegeben werden kann, eine Einwirkung, die die Latenzzeit abkürzt.

ZUSAMMENFASSUNG.

Unserer Schlafmittelprüfung liegt die Beobachtung der sogenannten alveolaren Schlafkurve zugrunde, die mit Hilfe der selbsttätigen Apparatur von Regelsberger durch fortlaufende Messung des CO_2 % Gehaltes der Alveolarluft dargestellt wird.

In methodischer Beziehung wurde die Brauchbarkeit der ursprünglich von W. Trendelenburg angegebenen Nasenventile in der von Regelsberger verbesserten Form und die Methode der Schlafsonde, d. h. die Entnahme der Alveolarluft aus dem unteren Nasengang, mit Hilfe eines Gummikatheters, geprüft.

Die Ventilatmung setzt ein gewisses Schlafhindernis, welches für die Schlafmittelprüfung in bestimmten Fällen nicht unerwünscht ist. Die Methode der Schlafsonde ergibt jedoch ein getreueres Bild des Schlafablaufes, da praktisch keinerlei neue Reize auftreten.

In Reihenversuchen mit verschiedenen Schlafmitteln am gleichen Individuum zeigt sich eine deutliche Beziehung der Schlaftiefe zur Höhe des CO_2 % Gehaltes. Dabei treten die individuellen Verschiedenheiten bei den leichten Schlafmitteln mehr in Erscheinung als bei den stärkeren Schlafmitteln, wie Luminal und Scopolamin.

Die Latenzzeit eines Schlafmittels ist kein zuverlässiges Kennzeichen für seine Güte, da offenbar der psychische Faktor eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt.

Ein gewisser Unterschied zwischen den Rinden- und Hirnstammitteln besteht darin, daß nur bei den Ersteren der normale zweigipflige Rhythmus erhalten bleibt, während die mitternächtige Senke durch ein starkes Schlafmittel stets ausgelöscht ist.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. Kohlschütter: Messungen und Festigkeit des Schlafes, Zeitschrift für rationelle Medizin, Bd. 17, Jahrgang 1863.
   Möninghoff und Piesbergen: Zeitschrift für Biologie, Bd. 19, Seite 114.
2. Michelson: Untersuchungen über die Tiefe des Schlafes. Psychologische Arbeiten, herausgegeben von Kräpelin, Bd. 2, S. 84.
3. Nägele: S. bei Gerber.
4. Gerber: Münchener Wochenschrift, 1922/23.
5. Karger: Über den Schlaf des Kindes, 1925, Verlag von Karger, Berlin, Karlstraße 15.
6. H. Straub: Vollständiges Literaturverzeichnis, Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilkunde, 25, 1924.
7. Baß und Herr: Zeitschrift für Biologie, Bd. 75, 1922.
8. Regelsberger: Apparat zur selbsttätigen, fortlaufenden Messung der alveolaren CO_2, in der Zeitschrift f. d. ges. exper. Med. Bd. 61, Heft 6, 6. 1928.
   — — Zur Technik d. Schlaftiefenmessung, in Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 126, Heft 4, 1934.
9. — — Untersuchungen über die Schlafkurve d. Menschen, in Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 107, Heft 6.
10. Krauße: Die moderne Methodik der Schlaftiefenmessung. Eine experimentelle Prüfung. Inaugural-Dissertation.

LEBENSLAUF.

Am 1. November 1908 wurde ich, Hermann Wächter, in Kaltennordheim (Rhön) als Sohn des Tierarztes Hermann Wächter und seiner Frau Berta, geb. Giffhorn geboren. Nachdem ich vier Jahre zu Dermbach in der Volksschule war, besuchte ich dort von Ostern 1918 bis Oktober 1923 die Privatschule und trat im Oktober 1923 in die Oberrealschule zu Rudolstadt ein. Nach bestandenem Abitur im Herbst 1928 begann ich in Jena das medizinische Studium. Während der folgenden Semester studierte ich in München und Jena Medizin und bestand am 1. August 1931 in Jena die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Fächer belegte ich in Jena, Leipzig und Erlangen und bestand am 25. April 1935 die ärztliche Prüfung in Erlangen.

Im praktischen Jahr arbeitete ich sechs Monate an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen und bin seit dem 1. November 1935 als Medizinal-Praktikant in der Universitäts-Frauenklinik tätig.

Zum Schluß dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. Regelsberger für die freundliche Überlassung des Themas und entgegenkommende Unterstützung bei dessen Ausarbeitung.